

学位授与番号	甲第 1607 号
学位授与年月日	平成 15 年 12 月 31 日
氏 名	海 東 恵 子
学位論文題目	Doxycycline Treatment in a Model of Early Abdominal Aortic Aneurysm (初期の腹部大動脈瘤の動物モデルにおける Doxycycline 投与について)
論文審査委員	主 査 教 授 松 井 修 副 査 教 授 三 輪 晃 一 教 授 磨 伊 正 義

内容の要旨及び審査の結果の要旨

Matrix metalloproteinases (MMPs)のうち、MMP-2 が動脈瘤の発生に関与し、MMP-9 は既に発生した動脈瘤の拡大に関与すると考えられている。腹部大動脈瘤は臨床ではよく見る疾患で、その破裂はしばしば致命的となる。破裂予防のためには侵襲的手技が必要で、これらの侵襲に耐えられない患者の場合は経過観察となるのが現状である。こうした治療の対象とならない症例に対して、動脈瘤の進行を抑制する保存的な方法が模索されている。本研究では、ラット腹部大動脈に独自の動脈瘤初期モデルを作成し、その後 doxycycline (Dox)投与による各々の MMP 活性抑制の有無と動脈瘤拡大阻止効果の有無を検討した。Wister 系ラットの雄 43 尾を用い、うち 33 尾の腹部大動脈をチオグリコレートとプラスミンで局所灌流して腹部大動脈瘤の初期モデルを作成した。それらを 2 群に分け、各々 7 日間 Dox あるいはプラセボを投与した。また、残り 10 尾は腹部大動脈をプラセボで灌流し術後プラセボを投与してコントロール群とした。第 7 病日に腹部大動脈の外径を計測し、腹部大動脈を採取して elastica van Gieson (EVG) 染色と hematoxylin-eosin (H-E) 染色による病理学的検索およびゼラチンザイモグラフィを行った。チオグリコレート+プラスミン灌流群のうち、Dox 投与群では、プラセボ投与群に比べて有意に大動脈径の拡大が抑制されていた。また EVG 染色にて、Dox 投与では中膜の elastin の構造がほぼ正常に保たれていた。但し H-E 染色での大動脈壁の炎症反応は Dox 投与群でも抑制されなかった。ゼラチンザイモグラフィにおいて、Dox は大動脈壁局所の MMP-9 活性を低下させたが、MMP-2 活性に対しては明らかな抑制効果は認められなかった。以上より、Dox は大動脈壁の中膜の elastin を温存することで大動脈瘤が拡大するのを抑制すると考えられ、この効果は MMP-2 活性ではなく MMP-9 活性を抑制することによるものと考えられた。本研究は、従来の動物モデル (elastase 灌流モデル) よりも更に実際のヒト動脈硬化性大動脈瘤に近い病態の大動脈瘤モデルを作成した上で、Dox の大動脈壁構造保持のメカニズムとそれによる大動脈瘤径拡大の抑制効果を証明し、臨床応用に示唆を与える研究であると評価された。